AUS DER INNEREN ABTEILUNG DES AUGUSTA-HOSPITALS ZU BERLIN (CHEFARZT: PROFESSOR DR. C. R. SCHLAYER) UND DER CHEMISCHEN ABTEILUNG DES RUDOLF-VIRCHOW-KRANKENHAUSES ZU BERLIN (DIREKTOR: PROFESSOR DR. WOHLGEMUTH)

HISTO-HÄMO-RENALE VERTEILUNGSSTUDIEN MIT JOD-OXY-CHINOLIN-SULFOSÄURE (YATREN)

INAUGURAL-DISSERTATION

ZUR

ERLANGUNG DER MEDIZINISCHEN DOKTORWÜRDE

AN DER

FRIEDRICH-WILHELMS-UNIVERSITÄT

ZU BERLIN

VORGELEGT VON

ERICH JOCHMANN
AUS BERLIN

TAG DER PROMOTION: 27. VII. 1926

VERLAGSBUCHHANDLUNG JULIUS SPRINGER IN BERLIN. 1926

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität Berlin

Dekan: Geh. Medizinalrat Professor Dr. Goldscheider

Referent: Professor Dr. C. R. Schlayer

Korreferent: Geh. Medizinalrat Professor Dr. Kraus

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Sonderabdruck aus „Zeitschrift für klin. Medizin", Bd. 104

Vorliegende Arbeit ist eine Fortsetzung der Studien, die *E. Bernheim*[1, 2]) zusammen mit *M. Hitosumatsu* und *C. R. Schlayer* angestellt hat, um das Verhalten von Phenolsulfophthalein und Milchzucker gegenüber Blut, Gewebe und Nieren zu prüfen. Die sehr interessanten und in vieler Beziehung merkwürdigen Resultate der genannten Autoren regten dazu an, noch weitere Substanzen zu untersuchen, von denen wir wissen, daß sie in kurzer Zeit und fast ausschließlich durch die Nieren den Körper wieder verlassen, um ihre histo-hämorenale Verteilung kennenzulernen. Deshalb habe ich es mir zur Aufgabe gemacht, auch beim Yatren, das nach den Angaben von *Herzberg*[3]) in $5^1/_2$—6 Stunden durch den Urin wieder quantitativ ausgeschieden wird, den Modus der Ausscheidung in Blut und Harn einem genauen Studium zu unterziehen.

Yatrennachweis in Blut und Urin.

Schon bald nach dem Erscheinen der Herzbergschen Arbeiten ist von anderer Seite versucht worden, durch Abspaltung des Jods — Yatren stellt chemisch bekanntlich eine Jod-oxychinolinsulfosäure dar — den Yatrennachweis im Blut zu führen. Die dabei benutzte Methode von *Blum* und *Grützner*[4]), die bei der Bestimmung des Schilddrüsenjods vortreffliche Dienste leistet, erwies sich jedoch als durchaus ungenügend. Desgleichen hatten anfängliche Versuche meinerseits,

auf feuchtem Wege unter Anwendung von großen Mengen Kaliumpermanganat und Schwefelsäure, oder mittels der bekannten Veraschung im Soda-Salpetergemisch, zum Ziele zu kommen, keinen Erfolg; erst die von v. Fellenbergsche[5]) *) Arbeitsweise lieferte eine geeignete Basis für vorliegende Untersuchungen.

Diese überaus feine Methode, mit der auch *Veil* und *Sturm*[6]) ihre Untersuchungen über den Blutjodspiegel durchgeführt haben, — die genannten Autoren haben in ihrer Publikation eine sehr gute und übersichtliche Darstellung des Analysenganges nach *Fellenberg* gebracht, so daß ich an dieser Stelle darauf nicht weiter einzugehen brauche —, gestattet den Jodnachweis bis zu $^1/_{10\,000\,000}$ g—$^1/_{10}$ γ in 10 ccm Blut herunter. Es liegt jedoch im Wesen genannter Methodik begründet, daß sie bei Jodwerten, die den Blutjodspiegel um ein Beträchtliches überschreiten — ich mußte mit Jodwerten zwischen 100—1 γ in 5 ccm Blut rechnen —, für exakte Bestimmungen zu ungenau arbeitet. Mittels einer Modifikation gelang es mir dann, die Fellenbergsche Arbeitsweise auch zum Nachweis ganz beliebig großer Jodmengen bis etwa Blutjodspiegelwerten herunter geeignet zu machen. Ich werde hierüber an anderer Stelle ausführlich berichten, da meine Modifikation zum Nachweis beliebiger Jodverbindungen anwendbar sein dürfte; hier möchte ich nur kurz die allgemeinen Prinzipien, nach denen ich gearbeitet habe, darlegen.

Es werden 5 ccm Blut unter Zusatz von $1^1/_2$ ccm 50 proz. Kalilauge in einer Eisenschale genau nach den Fellenbergschen Vorschriften verascht; die Asche wird mit 95 proz. Alkohol 3—5 mal extrahiert, die Alkoholextrakte in einer Porzellanschale vereinigt und eingedampft. Der Salzrückstand, der außer geringen Mengen anderer Salze alles Jod als Jodid enthält, wird quantitativ in ein 50 ccm-Erlenmeyerkölbchen übergeführt, das Jodid durch Kochen mit alkalischer Kaliumpermanganatlauge in Jodat verwandelt. Das überschüssige Kaliumpermanganat wird durch Alkohol zu Braunstein reduziert und letzterer, nach Verjagen des restlichen Alkohols durch kurzes Kochen, unter besonderen Vorsichtsmaßregeln abfiltriert. Das klare Filtrat wird zur Vernichtung noch etwa vorhandener geringer Nitritspuren nach Zusatz von Essigsäure und Ammoniumchlorid 5—10 Min. gekocht und nach dem Erkalten mit Jodid und Schwefelsäure in einem bestimmten Verhältnis versetzt. Jodat und Jodid reagieren nun so miteinander, daß die 6fache Jodmenge, die ursprünglich vorhanden war, frei wird. Mit $^n/_{200}$ Na-Thiosulfat wird mit Stärke als Indikator titriert.

*) Ich möchte nicht versäumen, Herrn Dr. *v. Fellenberg* an dieser Stelle nochmals meinen verbindlichsten Dank für die außerordentliche Liebenswürdigkeit auszusprechen, mit der er mich während meines Berner Aufenthaltes im Oktober v. J. in seine nicht leicht zu handhabende Methode eingeführt hat.

Die Veraschung erfolgt also nach *v. Fellenberg*[5]), der weitere Jodnachweis im wesentlichen nach den Angaben von *Bernier* und *Péront*[7]).

Der Yatrennachweis im Urin wird nach denselben Grundsätzen, wie für das Blut angegeben, geführt, nur wird statt mit Kalilauge mit Pottasche — auf 10 ccm Urin 1—$1^1/_2$ ccm konzentrierte Pottaschelösung — verascht.

Bei den Urinen der ersten 2—4 Stunden nach der Yatreninjektion habe ich mir anfangs die Veraschung gespart. Ich habe $^1/_2$—2 ccm Urin mit Wasser verdünnt und gleich mit alkalischer Kaliumpermanganatlösung gekocht, im übrigen, wie bekannt, weiter verarbeitet. Obwohl zweifellos bei dieser Behandlung, wie ich mich auch durch Vorversuche überzeugt habe, alles Jod aus dem Yatren abgespalten und in Jodat verwandelt wird, man auch bei Kontrollen fast regelmäßig sehr gute Übereinstimmungen erhält, zeigte sich doch im Verlaufe der ganzen Arbeit, daß die so erhaltenen Werte stets niedriger ausfielen, als wenn man die gleichen Urine vorher veraschte.

Die Ursache hierfür sehe ich in nicht zerstörter organischer Substanz, die entweder bei saurer Reaktion Jodat reduziert oder etwas von dem bei der Jodat-Jodid-Reaktion frei gewordenen Jod bindet, so daß es für die Titration verloren geht. Ich habe diesen Fehler, der, wenn man ihn auf die gesamte Jodmenge umrechnet, sich trotz der verschiedenartigen Versuchsbedingungen als sehr konstant erwiesen hat und ca. 8% beträgt, leider erst bemerkt, als ich bereits eine Reihe von Analysengängen erledigt hatte. Diese Harnanalysen habe ich dann auf die Werte umgerechnet, die ich hätte erhalten müssen, wenn ich sämtliche Urine vor der Jodation verascht hätte. Letzteres konnte ich um so unbedenklicher tun, als keines der prinzipiellen Resultate dadurch verändert wurde, und ich bei Untersuchung von 24 Stunden-Urinen tatsächlich Werte gefunden habe, die ca. 8—10% höher liegen, als die von mir in den genannten Analysengängen erhaltenen Werte.

Die Fehlergrenze meiner Modifikation der Fellenbergschen Jodbestimmungsmethode beträgt im Höchstfalle bei exaktem Arbeiten 5%.

Ich möchte noch bemerken, daß ich die von *Herzberg*[3]) für den Urin angegebene Methode, obwohl sie bedeutend einfacher ist als die meine, für die vorliegenden Versuche nicht angewandt habe. *Herzberg* spaltet das Jod aus dem Yatrenmolekül mittels Schwefelsäure und Kaliumpermanganat ab, zerstört das überschüssige Kaliumpermanganat und den gebildeten Braunstein mit Oxalsäure, extrahiert mit Chloroform und bestimmt dann das darin enthaltene Jod titrimetrisch mit Na-Thiosulfat. Eine Titration von in Chloroform gelöstem Jod kann jedoch niemals wirklich exakte Werte ergeben, solche kann man

vielmehr nur zu erhalten hoffen, wenn sich das Jod in wässeriger Lösung befindet und man unter Anwesenheit von Jodid und Stärke titrieren kann. Meine Modifikation erfüllt aber alle diese Bedingungen.

Zur Methodik der Versuchsanordnungen.

Vor jedem Versuch wurde erst der Blutjodspiegel bestimmt. Dies erwies sich auch abgesehen davon, daß man natürlich wissen mußte, wann die Jodkurve wieder auf den Anfangswert abgesunken ist, aus folgenden Gründen als unbedingtes Erfordernis: Einmal waren die gefundenen Blutjodwerte bis auf den von Versuch 1 durchweg höher, als es *Veil* und *Sturm* in München mit 13 γ-% festgestellt haben, sodann habe ich ganz enorme Steigerungen des Blutjodspiegels unter dem offensichtlichen Einfluß einiger Medikamente beobachtet, auf die ich im Rahmen dieser Arbeit nicht näher eingehen kann, die aber die betreffenden Versuchspersonen absolut ungeeignet für vorliegende Versuche machten.

Wurde der Blutjodspiegel als normal — als normal können nach meinen Erfahrungen die Werte 13—50 γ % gelten — befunden, injizierte ich genau 20 ccm einer Yatrenlösung, die in 1 ccm 7,724 mg Jod*) enthielt. Ich gab mithin 154,5 mg Jod, gebunden an Oxy-chinolin-sulfosäure. Ich entnahm dann Blut 5, 15, 30 Min. 1,2,4,6 Stunden post injectionem. In einer Reihe von Fällen habe ich auch nach 8 und 24 Stunden, in 2 Fällen nach 48 und 72 Stunden Blut entnommen. In den Kurven habe ich die zuletzt genannten Werte nicht angegeben, da ich eine stärkere Beeinflussung des Blutjodspiegels durch das Yatren niemals habe feststellen können. In denselben Zeitfolgen wie beim Blute wurde auch der Urin gewonnen, d. h. also nach 5, 15, 30 Min. 1, 2, 4, 6, 8, 10, 24 Stunden, in 2 Fällen auch nach 48 und 72 Stunden. Es wurde evtl. katheterisiert resp. die Versuche, zumal bei Frauen, ganz mittels Katheterisierens durchgeführt. Auch hier habe ich in den 48 und 72 Stunden-Urinen nur Werte gefunden, wie sie physiologischerweise vorkommen, diese Werte daher bei den betreffenden Urinkurven nicht angeführt. Kleine Änderungen dieses Schemas sind aus den Abbildungen ersichtlich.

Die Jodbestimmung geschah mittels einer Modifikation der Fellenbergschen Methodik, nur die Blutkurve des Intraglutäalversuches ist durchweg nach Original *Fellenberg* gewonnen worden. Desgleichen habe ich die Blutjodspiegelwerte und die Blutwerte von der 2. bis 4. Stunde an häufig nach der Originalmethodik *Fellenbergs* ermittelt. Bedauerlicherweise konnte ich wegen der schon so zahlreichen Blutentnahmen Kontrollen nur in Form von Stichproben machen, dagegen sind die Ergebnisse im Urin durchweg an Hand von Doppelanalysen gewonnen worden.

*) Angabe der Behring-Werke, die mir dieses Yatren von genau bekanntem Jodgehalt freundlichst zur Verfügung gestellt haben.

Ich verfüge über 8 physiologische Fälle, die sich wie folgt verteilen:

Fall 1	Normalversuch ohne vorherige Wasserbelastung	Fall 1—7 bei intravenöser Applikation des Yatrens.
Fall 2	Normalversuch mit Wasserbelastung	
Fall 3 und 4	Normalversuch mit Trockenkost	
Fall 5 und 6	Normalversuch mit vorhergehender Salyrganinjektion	
Fall 7	Normalversuch mit vorhergehender Euphyllininjektion	
Fall 8	Versuch mit intraglutäaler Applikation	

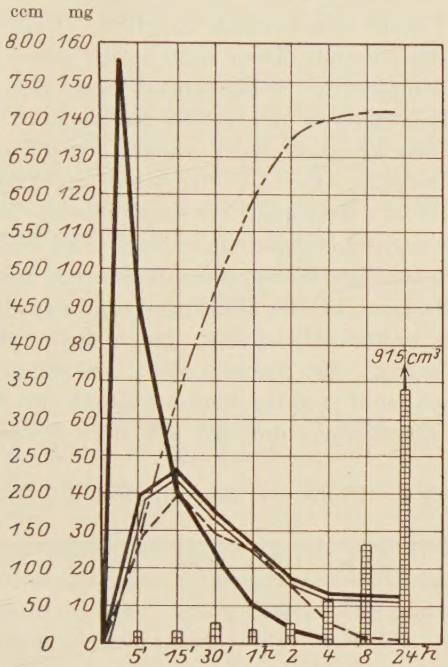

Abb. 1. Normalversuch

Zeichenerklärung:

Jodkurve im Blut
„ „ Gewebe
„ „ Harn (additiv)
„ „ Harn (einzeln)
„ „ Urinmenge

Die Zahlen von 10—160 beziehen sich auf die Kurven und geben die Jodwerte in Milligramm an. Die Zahlen von 50—800 geben die Urinmengen in Kubikzentimetern an. Aus dem horizontalen Schenkel sind die Zeiten ersichtlich. Die Milligrammwerte im Blut wurden stets nach dem Seyderhelmschen Koeffizienten, Gesamtblutmenge = 8,65% des Körpergewichtes, berechnet.

Das Versuchsmaterial stellte mir zum größten Teile Herr Prof. Dr. *Löhe* (Direktor der I. dermatologischen Abteilung des Rudolf-Virchow-Krankenhauses), zum kleineren Teil Herr Prof. Dr. *Schlayer* zur Verfügung. Die Analysen habe ich in der chemischen Abteilung des Rudolf-Virchow-

Krankenhauses (Direktor Herr Prof. Dr. *Wohlgemuth*) verarbeitet. Sowohl Herrn Prof. Dr. *Löhe*, wie ganz besonders Herrn Prof. Dr. *Schlayer* und Herrn Prof. Dr. *Wohlgemuth* bin ich für das außerordentliche Interesse, das sie meinen Versuchen entgegengebracht haben, zu größtem Danke verpflichtet.

Versuche.

Im folgenden gehe ich nun zu den Versuchsanordnungen selbst über und bringe zuerst die Kurven des Normalversuches.

Die Abbildung 1 zeigt den Verlauf von Blut-, Urin- und Gewebskurven unter normalen Verhältnissen nach intravenöser Injektion von 20 ccm unserer Yatrenlösung, entsprechend 154,5 mg J. Selbstverständlich ist in allen Kurven das schon naturgemäß vorkommende Jod mitenthalten, wie ich auch gleich vorweg für die noch folgenden Kurven bemerken möchte. Bei der Urinkurve spielt dieser Jodwert höchstens für den 8—24 Stunden-Urin eine gewisse Rolle, ist sonst jedoch durchaus zu vernachlässigen, da er nach *Veil* und *Sturm*[6]) nicht mehr als 5—50 γ-% beträgt, Werte, die mit den von mir festgestellten durchaus übereinstimmen; bei der Blutkurve muß man ihn, wenigstens nach der 1. Stunde, in Betracht ziehen. Da in diesem Falle der Blutjodspiegel 13 γ-% betrug, die Kurven aber, wie schon gesagt, Milligrammwerte angeben, sind 0,56 mg von den durch die Blutkurve dargestellten Werten abzuziehen, um das aus dem Yatren stammende Jod zu erhalten.

Es befanden sich im Blute von den injizierten 154,5 mg J nach

	5 Min.	15 Min.	30 Min.	1 St.	2 St.	4 St.
Milligramm.	87,5	40,5	22,5	8,2	3,0	0,3
Prozent . .	56,6	26,3	14,6	5,3	1,9	0,2

im Urin nach

	5 Min.	15 Min.	30 Min.	1 St.	2 St.	4 St.	8 St.	24 St.
Milligramm.	27,3	40,0	28,7	23,8	15,0	5,7	1,2	0,4
Prozent . .	17,7	25,9	18,6	15,4	9,7	3,7	0,8	0,27

Betrachtet man die Kurven im einzelnen, so ergibt sich folgendes: Die Blutkurve zeigt einen ähnlich steil abfallenden Verlauf, wie es beim Phenolsulfophthalein und Milchzucker festgestellt worden ist. Während jedoch bei den eben genannten Stoffen der Nachweis im Blute schon nach einer Stunde nicht mehr gelang, konnte ich hier nach einer Stunde noch 8,2 mg = 5,3% des injizierten Yatrens nachweisen, nach 2 Stunden noch 3 mg = 1,9%. Der 4-Stundenwert —

0,3 mg = 0,2% — kann nicht mehr als sicher angesehen werden, da dieses Jod schon mit Schilddrüsenjod identisch sein kann und ich auch bei den späteren Versuchen in der 4. Stunde stets Werte in Höhe des vorher festgestellten Blutjodspiegels erhalten habe.

Die Urinkurve (Einzelportionen) erreicht ihren maximalen Wert nach 15 Min. (40 mg = 25,9%) und fällt dann verhältnismäßig gleichmäßig ab. Der hohe Wert nach 5 Min. (27,3 mg = 17,7%) erklärt sich zum Teil aus technischen Gründen. Genau zu den angegebenen Zeiten fanden nämlich nur die Blutentnahmen statt, die Urine — in diesem Falle handelt es sich innerhalb der ersten 4 Stunden durchweg um Katheterurin — wurden dann möglichst schnell hinterher entnommen. Diese Verzögerung, die bis zu 2 Min. beträgt, spielt natürlich beim „5 Min."-Urin eine Rolle, ist später jedoch zu vernachlässigen. Mithin ist also der wirkliche Milligrammwert im 5 Min.-Urin niedriger, im 15 Min.-Urin entsprechend höher einzusetzen. In Tabellenform gebe ich nun noch die Werte der additiven Urinkurve, wobei das eben für den Anfangswert Gesagte zu berücksichtigen ist.

	5 Min.	15 Min.	30 Min.	1 St.	2 St.	4 St.	8 St.	24 St.
Milligramm	27,3	67,3	96	119,9	134,8	140,6	141,8	142,2
Prozent	17,7	43,6	62,2	77,6	87,3	91	91,8	92,1

Es wurden also im Urin von den 154,5 mg Jod 142,2 mg = 92,1% wiedergefunden. Nach 15 Min. haben bereits 43,6%, nach 4 Stunden 91% den Körper verlassen. Der Rest, nur noch ca. 1%, wird in Form eines „Schwanzes" ausgeschieden, wobei beim 8—24 Stundenwert noch das im Urin normalerweise vorkommende Jod zu berücksichtigen ist. Im ganzen dürfte nach etwa 10 Stunden die Ausscheidung des Yatrens ihr Ende erreicht haben. Die additive Urinkurve verläuft von der 4. Stunde an fast asymptotisch.

Vergleicht man nun die additive Urinkurve mit der Blutkurve, so fällt auf, daß das Asymptotischwerden der Urinkurve in die gleiche Zeit fällt, in der der Yatrennachweis im Blute negativ wird, d. h. in die 4. Stunde. Je höher die Gesamtmenge des Yatrens im Blute ist, desto mehr wird im Urin ausgeschieden. Wenn auch von einer direkten Proportionalität keine Rede sein kann — in diesem Falle dürfte es entweder gar keine oder nur eine Gewebskurve geben, die innerhalb weniger Minuten asymptotisch wird —, so ist doch auffallend, daß nach 15 Min. schon fast die Hälfte des zur Ausscheidung gelangenden Yatrens im Harn wieder erschienen ist und daß, je geringer die Yatrenkonzentration im Blute ist, desto geringer auch die Milligrammausscheidungen in den Einzelportionen des Urins sind, obwohl Blut und Urin in durchaus ungleichmäßigen Zeitabständen auf ihren Jodgehalt hin

untersucht worden sind. Hierdurch steht das Yatren in einem bemerkenswerten Gegensatz zum Phenolsulfophthalein und Milchzucker, da bei diesen Stoffen sich nicht die geringsten Beziehungen zwischen Blutkonzentration und Ausscheidung im Urin haben finden lassen. Ich werde auf diese Dinge noch später einzugehen haben.

Die Gewebskurve ist genau wie bei den von meinen Voruntersuchern benutzten Substanzen errechnet, indem die im Blut und Urin erhaltenen Milligrammwerte addiert und von der Gesamtmenge des injizierten Jods in Abzug gebracht worden sind. Dieser Teil muß sich logischerweise im „Gewebe", d. h. im Gesamtkörper einschließlich Nieren, aber ausschließlich Blutbahn befinden. Nach 5 Min. sind 39,2 mg = 25,4%, nach 15 Min. 46,2 mg = 29,9% ins „Gewebe" abgewandert. Dann sinkt die Yatrenmenge langsam ab, um in der 4. Stunde nur noch 12,3 mg = 7,9% zu betragen. Von da an verläuft die Gewebskurve, wie die additive Urinkurve, fast asymptotisch.

Im Anschluß hieran seien mir noch folgende Bemerkungen gestattet:

Ich verfüge noch über 6 Normalversuche, bei denen ich nur den 24-Stunden-Urin bzw. den 4-Stunden- und 4—24 Stunden-Urin gesammelt und untersucht habe. Danach schwankt die Ausscheidung des Yatrens normaliter zwischen 83,7% minimal und 93,6% maximal, der Mittelwert beträgt 90,1%. Nun hat man aber bei den Analysen geringe Verluste, die, wie bereits gesagt, bis 5% betragen können. Berücksichtigt man noch diese Fehlergrenze, so wird die Feststellung von *Herzberg*[3]) verständlich, der meint, daß das Yatren stets quantitativ wieder ausgeschieden werde. Obwohl ich die Möglichkeit der praktisch quantitativen Excretion nach meinen Erfahrungen für einzelne Fälle durchaus zugeben muß, zeigen doch vor allem die Ergebnisse meiner Trockenversuche, auf die ich noch zu sprechen kommen werde, daß unter Umständen sogar recht erhebliche Mengen Yatren — ich habe in dem einen Falle nur 62,7% wiedergefunden — im Organismus retiniert werden können. Als Norm kann jedenfalls gelten, daß das Yatren bis auf einen verhältnismäßig sehr geringen Rest durch die Nieren wieder ausgeschieden wird.

Der Jodnachweis im Stuhl ist mir weder vor noch nach der Yatreninjektion gelungen, wobei allerdings gesagt werden muß, daß infolge der relativ sehr großen Beimengung anorganischer Substanzen die Veraschung des Stuhles nicht so glatt verläuft, wie die des Blutes.

Meinen bisherigen Ausführungen dürfte auch deswegen eine gewisse Bedeutung zukommen, weil das Yatren von vielen Seiten als Heilmittel angewandt wird. Wodurch die therapeutische Wirkung bedingt wird, darüber gibt es bisher nur Theorien, vor allem, da man nicht weiß, in welche Organe das Yatren vorzugsweise wandert. bzw. ob überhaupt

eine besondere Bevorzugung bestimmter Organsysteme besteht. Letzteres kann natürlich nur durch Tierversuche geklärt werden. Ich möchte jedenfalls in diesem Zusammenhang auf den Verlauf der Gewebskurve — und ganz ähnliche Kurven zeigen auch die anderen Versuche — und darauf hingewiesen haben, daß normaliter ein, wenn auch sehr geringer Prozentsatz des injizierten Yatrens im Körper zurückbleibt.

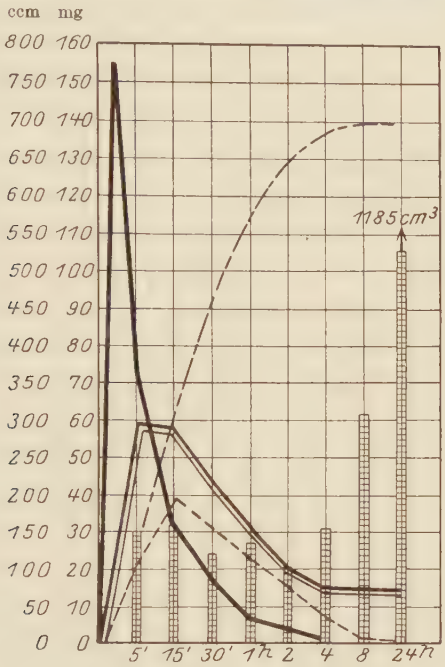

Abb. 2. Wasserversuch.

Die zwischen Heilwirkung und diesen beiden Faktoren sicher bestehenden Beziehungen müssen indes noch weiter geklärt werden.

2. Polyurie.

Wie meine Voruntersucher am Ph. und M.Z., so habe ich auch am Yatren die Einwirkung einer starken Wasserzufuhr auf die Ausscheidung untersucht. Die Versuchsperson erhielt am Tage vorher 4 l Tee und 2 Stunden vor Versuchsbeginn 2 l Tee zu trinken.

Der Vergleich der erhaltenen Kurven (s. Abb. 2) mit denen des Normalversuches zeigt die prinzipielle Übereinstimmung in den entscheidenden Punkten.

Nach 15 Min. sind auch hier bereits 62 mg = 40,1%, nach 4 Stunden 137,6 mg = 89,1% im Harn wieder erschienen. Von der 4. Stunde ab

verläuft die additive Urinkurve fast asymptotisch, zur selben Zeit wird der Yatrennachweis im Blut negativ, da der jetzt gefundene Wert dem Blutjodspiegel entspricht. Bis zur 24. Stunde weist der Harn dann noch ca. 2 mg Jod auf, im ganzen sind 139,5 mg J = 90,3% wiedergefunden worden.

Eine vermehrte Ausschwemmung hat die Wasserbelastung also nicht zuwege gebracht. Auch eine Abkürzung der Ausscheidung ist nicht eingetreten, höchstens erscheint der Verlauf der Blutkurve etwas steiler als der der entsprechenden Normalkurve. Dadurch und durch die etwas geringere Gesamtausscheidung im Urin innerhalb der ersten 15 Min. — die Differenz beträgt 5 mg — bedingt ist die Gewebskurve höher ausgefallen. Die Gewebskurve selbst ist zweigipflig. Es könnte demnach sein, daß unter dem Reiz, den die starke Wasserabgabe durch die Nieren sicher auf den Gesamtorganismus ausübt, das Yatren besser aus dem Blute in die Gewebe abwandert.

3. Oligurie.

Von den beiden Trockenversuchen, bei denen ich über Blut- und Urinkurven verfüge, greife ich zunächst den einen heraus und bilde ihn ab (Abb. 3).

Eine eigentliche Trockenkost ist in diesem Falle nicht vorhergegangen, jedoch hatte die Versuchsperson innerhalb der letzten 18 Stunden vor und während der ersten 4 Stunden nach Versuchsbeginn nichts getrunken. Das spezifische Gewicht des Urins kurz vor der Injektion betrug 1018.

Vergleicht man die erhaltenen Kurven mit denen der vorhergehenden Versuche, so zeigen sie mancherlei Unterschiede. Im Blute befanden sich, wenn man 1,5 mg natürliches Blutjod jeweils abzieht,

nach	5 Min.	87,5 mg	= 56,6%
„	15 „	54,5 „	= 35,3%
„	30 „	25,5 „	= 16,5%
„	1 St.	9,5 „	= 6,1%
„	2 „	3,3 „	= 2,1%
„	4 „	Blutjodspiegel.	

Gegenüber Normal- und Wasserversuch sind die einander entsprechenden Werte also deutlich erhöht, offensichtlich liegt eine Stauung des Yatrens in der Blutbahn vor.

Die entsprechenden Werte im Urin sind folgende:

nach	5 Min.	12,0 mg	= 7,8%
„	15 „	30,9 „	= 20%
„	30 „	29,3 „	= 19%
„	1 St.	27,2 „	= 17,6%
„	2 „	19,4 „	= 12,6%
„	4 „	6,9 „	= 4,5%
„	4—24 „	3,0 „	= 1,9%

Innerhalb der ersten 15 Min. sind also nur 42,9 mg = 27,8%, d. h. ca. 13 — 16% weniger eliminiert worden als bei den beiden vorhergehenden Versuchen. Dafür liegen die Werte von der 30. Minute ab durchweg höher, so daß noch ca. 8% aufgeholt werden können. Im ganzen sind 128,9 mg = 83,5% wiedergefunden worden.

An der Gewebskurve fällt die fast gleichbleibende Yatrenmenge in der 5. bis 30. Minute auf. Die Differenz zwischen Gipfel und Fuß-

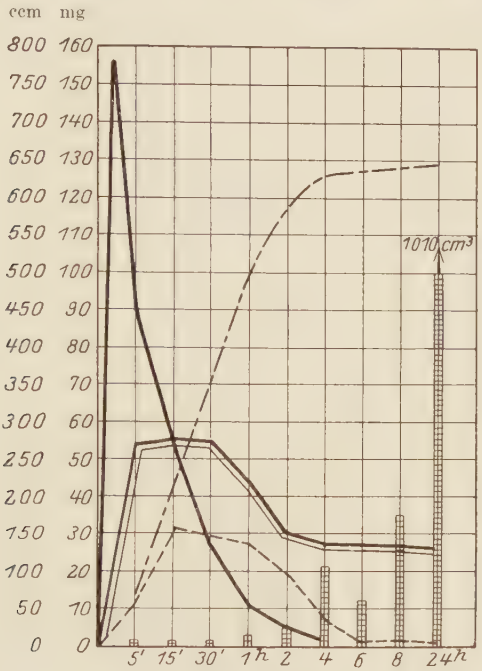

Abb. 3. Trockenversuch.

punkt der Gewebskurve beträgt nur 30 mg, während diese Werte beim Normalversuch 34 mg, beim Wasserversuch 43 mg und beim nächstfolgenden Salyrganversuch gar 86 mg betragen. Umgekehrt wie beim Wasserversuch scheint daher die Austrocknung des Körpers das Eindringen des Yatrens in die Gewebe, aber auch das Wiederherauslösen aus dem Gewebe zu erschweren.

Die Besonderheiten dieser Versuchsanordnung liegen also in einer „Rechtsverschiebung" (in der Kurvendarstellung) der ausgeschiedenen Milligrammengen in den einzelnen Urinportionen mit verminderter Gesamtausscheidung und in einer Anstauung des Yatrens im Blute.

Ich möchte noch bemerken, daß offenbar eine starke Austrocknung des Körpers notwendig ist, um die oben angegebenen Resultate zu

erhalten. So verfüge ich noch über 2 Trockenversuche, bei denen ich nur den Urin analysiert habe. Die eine Versuchsperson hatte 18 Stunden lang vor dem Versuch nichts mehr getrunken, bei der anderen war eine eintägige Trockenkost vorangegangen. Auch diese beiden Fälle zeigen eine, wenn auch nicht so starke Verringerung der Ausscheidung innerhalb der ersten 15 Min. (46,6 und 53,7 mg), dagegen wird die anfangs im Vergleich zur Norm zu wenig ausgeschiedene Menge in den nächsten Urinportionen restlos nachgeholt, so daß ich in dem einen Fall 93,4%, in dem anderen 92,5% wiedergefunden habe. Das spezifische Gewicht des einen Urins ist vor Versuchsbeginn mit 1018 festgestellt worden, das des anderen ist mir unbekannt.

Ein abweichendes Ergebnis habe ich dagegen bei einem anderen Versuch (2. Trockenversuch mit Blutkurve) erhalten. Die Entwässerung wurde hier durch einen „Wasserstoß" eingeleitet, d. h. am Morgen, 2 Tage vor Versuchsbeginn, erhielt die Versuchsperson eine größere Flüssigkeitsmenge, dann aber nichts mehr zu trinken. Hierdurch wurde erreicht, daß nicht nur die eingeführte Flüssigkeit, sondern noch weit darüber hinaus ausgeschieden wurde. Am folgenden Tage strenge Trockenkost und erst am 3. Tage, als der Urin ein spezifisches Gewicht von 1028 zeigte, Yatreninjektion. Jetzt fand ich innerhalb der ersten 15 Min. in 8 ccm Urin nur 13,8 mg wieder; innerhalb 40 Min. wurden 59,6 mg = 38,5%, im ganzen 96,9 mg = 62,7% (!) ausgeschieden. Die Blutkurve zeigt auch hier eine ganz deutlich ausgeprägte Stauung.

Zusammenfassend kann man also sagen, daß bei mäßiger Entwässerung des Körpers in der Ausscheidung des Yatrens nur eine „Rechtsverschiebung", d. h. eine Verzögerung in den ersten und stärkere Elimination in den folgenden Urinportionen, eintritt, bei erhaltener normaler Gesamtausscheidung; bei stärkerer Wasserentziehung wird die „Rechtsverschiebung" noch ausgeprägter und insgesamt wird weniger ausgeschieden als normal; bei sehr starker Austrocknung des Körpers wird das Yatren sowohl in den Einzelportionen als auch in der Gesamtmenge ganz bedeutend verschlechtert eliminiert. Zum mindesten in den beiden letztgenannten Fällen zeigt die Blutkurve übereinstimmend erhöhte Jodwerte als Zeichen einer Anstauung des Yatrens in der Blutbahn.

4. Salyrganversuche.

Wie meine Voruntersucher die Wirkung des Novasurols auf die Ausscheidung des Phenolsulfophthaleins und Milchzuckers geprüft haben, so habe ich die Beeinflussung der Elimination des Yatrens durch vorhergehende Salyrganinjektion untersucht.

Von meinen beiden Salyrganversuchen gebe ich zunächst den einen wieder und füge wegen der Wichtigkeit, die ich gerade den hierbei

erhaltenen Resultaten zur Erklärung des Ausscheidungsmechanismus überhaupt beimesse, und um eine bessere Vergleichung mit den Ergebnissen der übrigen Versuche zu ermöglichen, die erhaltenen Werte noch in Tabellenform bei.

Es wurden gefunden:

a) im Blut (nach Abzug von 2 mg Blutjod):

nach	5 Min.	15 Min.	30 Min.	1 St.	2 St.	4 St.	6 St.
Milligramm . . .	84,0	55,0	28,5	17,0	7,0	3,0	Blutjodspiegel
Prozent	54,4	35,6	18,5	11,0	4,5	1,9	Blutjodspiegel

b) im Urin:

nach	5 Min.	15 Min.	30 Min.	1 St.	2 St.	4 St.	6 St.	8 St.	10 St.	24 St.
Milligramm . . .	3,2	9,9	13,7	22,9	40,0	37,9	10,5	1,9	1,2	1,1
Prozent	2,1	6,4	8,8	14,9	26,0	24,6	6,8	1,2	0,8	0,7
Urinmenge in Kubikzentimeter .	50	77	90	154	332	275	134	101	126	431

Wie beim Trockenversuch, so haben wir auch hier eine „Rechtsverschiebung" in der Ausscheidung des Yatrens im Urin, nur ist diese in vorliegendem Falle unverhältnismäßig viel größer. Treppenförmig steigt die Urinkurve an, um erst im 2-Stunden-Wert die höchste Jodmenge aufzuweisen (40 mg = 26%!). Im 4-Stunden-Urin sind noch 37,9 mg = 24,6%, im Urin der 4. bis 6. Stunde 10,5 mg = 6,8% enthalten. Während sonst die Ausscheidung nach 4 Stunden praktisch beendet ist, ist es hier erst nach 6 Stunden der Fall. Die additive Urinkurve erscheint gegenüber den vorhergehenden Versuchen im ganzen nach rechts verrückt. Besonders instruktiv tritt die durch das Salyrgan bewirkte Änderung des Ausscheidungsmodus im Harn hervor, wenn man diesen Versuch mit denen vergleicht, bei welchen gleichfalls die Menge des Urins in den Einzelportionen eine verhältnismäßig große ist, nämlich dem Wasser- und Euphyllinversuch. Ich stelle daher die bei der Wasserbelastung im Urin erhaltenen J-Werte nochmals in Tabellenform zusammen.

Es wurden beim Polyurieversuch im Urin gefunden:

nach	5 Min.	15 Min.	30 Min.	1 St.	2 St.	4 St.	8 St.	24 St.
Milligramm . . .	23,3	38,7	31,1	22,0	15,2	7,3	1,5	0,4
Prozent	15,1	25,0	20,1	14,2	9,9	4,7	1,0	0,3
Urinmenge in Kubikzentimeter	150	160	123	134	97,5	157	309	1185

Merkwürdig ist, daß die Yatrenkonzentration beim Salyrganversuch in den Urinen der 15. Minute bis zur 4. Stunde nur unerheblich voneinander abweicht — die Schwankungen liegen zwischen 12,1 mg-% minimal und 15,2-mg-% maximal —, während sonst zwischen Urin- und Yatrenmenge nicht die geringsten Beziehungen bestehen. Gerade in dieser Konstanz der Konzentrierung, die lebhaft an die von Schrumpfnieren produzierten Urine erinnert — große Harnmengen bei niedrigem

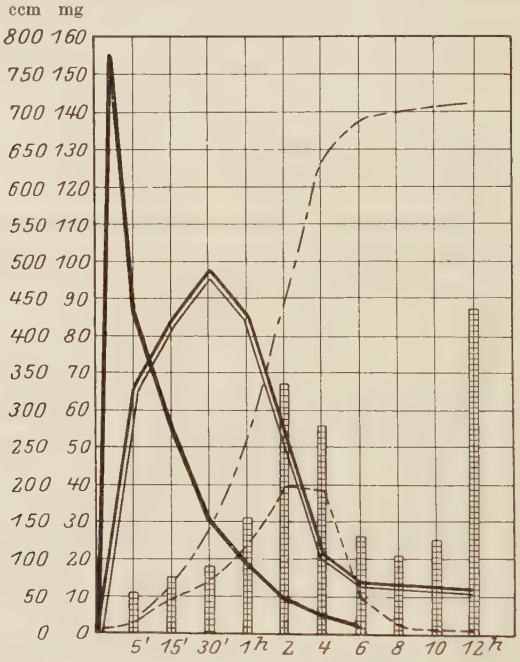

Abb. 4. Salyrganversuch.

spez. Gewicht —, erblicke ich im Verein mit der trotz der kräftigen Diurese vorhandenen starken Verzögerung der Ausscheidung in den ersten Urinportionen einen erneuten Beweis für die toxische Wirkung der Hg-Komponente des Salyrgans auf die Nierenepithelien. Auffallenderweise hat in diesem Versuch die Gesamtausscheidung nicht gelitten, habe ich doch im ganzen 142,6 mg = 92,3% wiedergefunden.

Die Blutkurve zeigt alle Zeichen einer „Stauung", die hier noch deutlicher in Erscheinung tritt als beim Trockenversuch. Besonders von der 30. Minute ab liegen die erhaltenen Werte prozentualiter beträchtlich höher als bei sämtlichen übrigen Blutkurven; nach 4 Stunden, wo ich nach intravenöser Injektion sonst stets wieder dem normalen Blutjodspiegel entsprechende Werte erhalten habe, lassen sich noch

3 mg = 1,9% nachweisen, und erst in der 6. Stunde hat alles Yatren die Blutbahn verlassen. Wie man sieht, fällt auch bei diesem Versuch das Asymptotischwerden der additiven Urinkurve mit dem Negativwerden des Yatrennachweises in der Blutbahn zusammen.

Auch die Gewebskurve muß natürlich einen ganz anderen Verlauf zeigen als sonst. Sie steigt steil hoch, weist nach 30 Min. einen ausgesprochenen Gipfelpunkt auf und fällt dann ebenso steil wieder ab, um von der 6. Stunde an mehr oder weniger asymptotisch zu verlaufen.

Ich habe noch zu bemerken, daß für den Ausfall dieser Versuchsanordnung von großer Wichtigkeit zu sein scheint, in welchem Zeitabstand nach der Salyrganinjektion man das Yatren appliziert. In dem eben besprochenen Versuch betrug diese Zeitdifferenz $1^3/_4$ Stunden.

In der zweiten hier nicht abgebildeten und in noch einer dritten Versuchsanordnung, bei der ich jedoch nur über die Urinkurve verfüge, habe ich zwar die für die Salyrganversuche charakteristische „Rechtsverschiebung" und das treppenförmige Ansteigen der Milligrammengen Jod in den ersten Einzelportionen wiedergefunden, indes wurde in diesen beiden Fällen der Gipfel der Einzel-Urinkurve bereits nach einer Stunde erreicht und, obwohl innerhalb der ersten Stunde prozentualiter bedeutend mehr ausgeschieden worden war als bei dem abgebildeten Versuch (56% und 51,5% gegenüber 32,2%), konnte doch in diesen beiden Fällen die Differenz der ersten Stunde gegenüber der Norm — im Mittel ca. 37 mg — nicht annähernd mehr aufgeholt werden, so daß insgesamt weniger eliminiert worden ist (78% und 75,8% gegenüber 92,3%). In beiden Fällen war das Salyrgan genau 55 Min. vor der Yatreninjektion auf intravenösem Wege appliziert worden. Zu dieser Zeit war die Diurese bereits kräftig in Gang gekommen.

Zusammenfassend können wir über die Wirkung des Salyrgans auf die Ausscheidung des Yatrens also sagen, daß trotz starker Diurese die Elimination bedeutend verschlechtert wird. Es liegt nahe, zu denken, daß die Nieren augenscheinlich die Fähigkeit verloren hätten, die injizierte Substanz entsprechend dem Angebot aus der Blutbahn auszuscheiden, so daß in der Mengenausscheidung in zeitlicher Hinsicht eine starke Verzögerung eintreten muß, bei erhaltener quantitativer Ausscheidung in dem einen Falle.

Vergleicht man diese Feststellungen mit der Wirkung des Novasurols auf Phenolsulfophthalein und Milchzucker, so findet man besonders beim Ph. weitgehendste Übereinstimmung.

5. Euphyllinversuch.

Das bei den Salyrganversuchen erhaltene Ergebnis regte dazu an, den Modus der Ausscheidung beim Yatren auch unter der Wirkung anderer Diuretica zu studieren. Ich wählte aus der Gruppe der Purin-

körper das Euphyllin, von dem wir besonders durch die Untersuchungen von *Litzner*, *Bernheim* und *Schlayer*[8]) wissen, daß es die Elimination verschiedener körpereigener und körperfremder Stoffe zu beschleunigen vermag. Bei diesem Versuch wurden genau $^3/_4$ Stunde vor der Yatreninjektion 2 ccm in Form der käuflichen Euphyllinampulle intravenös gegeben. Die erhaltenen Resultate weisen jedoch im Blut wie im Urin eine derart weitgehende Übereinstimmung mit den beim Wasserversuch gewonnenen Werten auf, daß man die Kurven ohne weiteres für einander einsetzen könnte. Ich kann daher von einer besonderen Besprechung dieser Versuchsanordnung Abstand nehmen, alles beim Wasserversuch Gesagte gilt auch für den Euphyllinversuch. Es ist besonders bemerkenswert, daß das Yatren durch vorhergehende Euphyllininjektion nicht verbessert ausgeschieden wird, im Gegensatz zu Milchzucker und Jodkali. (Vgl. die Arbeit der obengenannten Autoren.)

6. Intraglutäalversuch.

Um nun auch die Ausscheidungsverhältnisse des Yatrens nach nicht intravenöser Applikation untersuchen zu können, spritzte ich 20 ccm meiner Yatrenlösung intraglutäal, und zwar jederseits 10 ccm*). Die dabei erhaltenen Kurven zeigt die Abbildung.

Die Blutkurve zeigt ihren höchsten Wert bereits nach 15 Min — 5 Min. post injectionem habe ich kein Blut entnommen —, zu dieser Zeit fanden sich bereits 17,1 mg = 11% der injizierten Menge im Blute kreisend vor. Dann sinkt die Kurve in der ersten Stunde langsam ab, so daß der 1-Stunden-Wert sich auf 12,5 mg stellt. Nach 2 Stunden ist der Blutwert bereits auf 3,5 mg, nach 4 Stunden auf 1 mg gefallen, der 6-Stunden-Wert entspricht genau dem vorher bestimmten natürlichen Blutjod = 1,5 mg.

Die Urinkurve zeigt ihre höchsten Werte in der 1-Stunden- (49,5 mg = 32%) und in der 2-Stunden-Portion (39,4 mg = 28%). Nach 5 und 15 Min. ist trotz Katheterisierens kein Urin erhältlich gewesen. Nach 4 Stunden sind 133,4 mg = 86,4%, nach 6 Stunden 137,4 mg = 88,9% ausgeschieden. Nach der 6. Stunde erscheinen im ganzen noch 3,2 mg Jod im Urin. Insgesamt sind 140,5 mg = 91% im Harn wiedergefunden worden. Die Ausscheidung des Yatrens dürfte in der 12. bis 14. Stunde ihr Ende erreicht haben.

Vergleichen wir die additive Urinkurve und die Blutkurve, so zeigt sich auch hier wieder die prinzipielle Übereinstimmung zwischen der Anwesenheit des Yatrens im Blut und seiner Excretion im Urin.

Der einzige Unterschied dieses Versuches gegenüber dem vorhergehenden — mit Ausnahme des Salyrganversuches, bei dem be-

*) Es trat dabei ein ganz leichter Kollaps, rasch vorübergehend, ein. Lokal keinerlei nennenswerte Erscheinungen, keine Temperatur.

sondere Verhältnisse vorliegen — besteht darin, daß eine Verschiebung um etwa 2 Stunden eingetreten ist. Während dort bereits nach 4 Stunden der normale Blutjodspiegel erreicht war, ist dies hier erst, wie bei dem abgebildeten Salyrganversuch, nach 6 Stunden der Fall, während dort der Übergang der additiven Urinkurve in den mehr oder weniger asymptotischen Verlauf in die 2. bis 4. Stunde fällt, ist es hier die 4. bis 6. Stunde.

Abb. 5. Intraglutäalversuch.

Die Gewebskurve zeigt einen überaus steilen Abfall, da ja das gesamte injizierte Yatren anfangs in ihr mitenthalten ist.

Vergleichende Zusammenstellung der beim Yatren, Phenolsulfophthalein und Milchzucker erhaltenen Resultate. Schlußfolgerungen.

Fassen wir die gesamten bisherigen Ergebnisse zusammen und vergleichen sie mit den beim Phenolsulfophthalein und Milchzucker erhaltenen Resultaten, so ergibt sich folgendes:

Nach Injektion von Yatren, entsprechend 154,5 mg Jod, ist bei intravenöser Applikation nach 4 Stunden, bei intraglutäaler Applikation nach 6 Stunden der Normal-Blutjodspiegel erreicht, d. h. also

kein Yatren mehr in der Blutbahn nachweisbar. Wollte man die Abwanderung aus dem Blut nach intravenöser Injektion in ein Schema bringen, so könnte man etwa folgendes sagen: Nach 5 Min. ist von der injizierten Substanz noch etwa $^1/_2$, nach 15 Min. $^1/_4$, nach 30 Min. $^1/_8$, nach einer Stunde $^1/_{16}$, nach 2 Stunden $^1/_{48}$ nachweisbar, nach 4 Stunden entsprechen die gefundenen Jodwerte dem Blutjodspiegel. Unter den verschiedenen Modifikationen konnte beim Trockenversuch eine Stauung, beim Salyrganversuch eine Stauung und längere Anwesenheit des Yatrens im Blute nachgewiesen werden.

Demgegenüber waren beim Ph. nach 5 Min. nur 21,3%, nach 15 Min. 14%, nach 30 Min. 3,6%, beim Milchzucker nach 5 Min. zwischen 27 und 48%, nach 30 Min. ca. 10% (außer Novasurolversuch) nachweisbar; nach 60 Min. war der Nachweis beider Substanzen im Blute in allen Fällen negativ geworden.

Es zeigt sich also beim Yatren gegenüber den eben genannten Substanzen der wichtige Unterscheid, daß

1. die zu den entsprechenden Zeiten untersuchten prozentualen Werte bedeutend höher liegen, die Blutkurve beim Yatren also weniger steil verläuft,

2. das Yatren beträchtlich länger in der Blutbahn nachweisbar bleibt.

Betrachtet man nun die von mir erhaltenen *Urin*kurven, so stimmen sie mit Ausnahme des Salyrgan- und Intraglutäalversuches darin überein, daß die absolut höchste Milligrammenge im 15-Min.-Urin enthalten ist; dann fällt die Kurve ziemlich gleichmäßig bis zur 4. Stunde hin ab, und von diesem Zeitpunkt ab werden nur noch minimale Mengen ausgeschieden.

Die Urinkurven beim Ph. ergeben den höchsten Wert teilweise in der 15-Min., teilweise in der 30-Min.-Urinportion. Beim M.Z. ist der 15 Min.-Wert stets in dem von 30 Min. mitenthalten, so daß hier ein genauer Vergleich nicht stattfinden kann. Der weitere Verlauf der Urinkurven zeigt besonders beim Ph. weitgehende Übereinstimmung, beim Milchzucker erscheint demgegenüber die Ausscheidung protrahiert und unregelmäßig.

Vergleicht man jetzt die beim Yatren erhaltenen additiven Urinkurven miteinander, so zeigen sie sämtlich charakteristische Merkmale. In leicht „s"förmiger Krümmung steigen sie steil empor, am steilsten beim Intraglutäalversuch, um zwischen der 2. und 4. Stunde umzubiegen — beim Intraglutäal- und Salyrganversuch 2 Stunden später — und dann mehr oder weniger asymptotisch zu verlaufen. Letzteres fällt stets mit dem Negativwerden im Blut zusammen.

Beim Ph. finden wir gleichfalls eine steil aufschießende additive Urinkurve, am steilsten auch hier nach nicht intravenöser Injektion (Sub-

cutanversuch), deren Umschlagspunkt in der 2. bis 4. Stunde liegt. Es sind hier nach 15 Min. im Mittel 29,76% ausgeschieden worden, nach 2 Stunden 79,78%, nach 8 Stunden 86%. Yatren und Ph. weisen also eine ganz überraschende Ähnlichkeit ihres Ausscheidungsmodus auf. Die additive Urinkurve beim M.Z. verläuft demgegenüber bedeutend unregelmäßiger. Hier sind nach 30 Min. erst 21—31% der injizierten Menge ausgeschieden, nach 2 Stunden zwischen 50 und 60%.

Die Unterschiede der von mir erhaltenen *Gewebs*kurven sind bereits bei den Einzelversuchen genügend besprochen worden, so daß ich hier nicht mehr darauf zurückzukommen brauche. Gegenüber Ph. und M.Z. ist die Spanne zwischen Gipfel und Endpunkt ganz bedeutend geringer (Ausnahme: Salyrganversuch). Bedingt ist dieses durch die im Vergleich zu den beiden anderen Substanzen bedeutend höhere Blutkonzentration und die etwas bessere Ausscheidung im Urin innerhalb der ersten 15 Min. Während beim Ph. im Durchschnitt bis zu $^3/_4$, beim M.Z. etwas weniger der injizierten Substanz sich im Gewebe befanden, beträgt diese Zahl für das Yatren nur ca. $^1/_3$. Lediglich beim abgebildeten Salyrganversuch nähert sich der Gewebshöchstgehalt mit 63,2% den beim Ph. und M.Z. erhaltenen Werten.

Alles in allem kann man also in bezug auf die Form der beim Ph., M.Z. und Yatren erhaltenen Kurven weitgehende prinzipielle Übereinstimmung feststellen, wenn auch natürlich im einzelnen Abweichungen , wie wir gesehen haben, bestehen. Der einzig bedeutsame Unterschied scheint mir nur in der zeitlichen Koinzidenz des Negativwerdens des Yatrens im Blut mit dem Asymptotischwerden der dazugehörigen additiven Urinkurven und den daraus zu ziehenden Schlüssen zu liegen.

Die am Ph. und M.Z. ausgeführten Untersuchungen haben ergeben, daß der Ausscheidungsmodus der injizierten Substanz ein sehr komplizierter ist. Es handelt sich nicht um eine einfach hämorenale, sondern um eine histo-hämo-renale Angelegenheit. Der größte Teil des eingespritzten Körpers wandert zunächst in die „Gewebe". Der hier gespeicherte Stoff wird dann, offenbar unter Vermittlung der Blutbahn als Transportweg, durch die Nieren wieder ausgeschieden, der Grad dieser Abwanderung wird durch die Gewebskurve veranschaulicht. Zu Zeiten, in denen im Blut nichts mehr von der injizierten Substanz nachweisbar ist, erscheinen noch relativ sehr große Mengen im Harn.

Wie liegen nun die Verhältnisse beim Yatren?

Auch hier stellt der Ausscheidungsmodus nicht einen rein hämorenalen, sondern einen histo-hämo-renalen Vorgang dar. Etwa $^1/_3$ wandert zunächst in die „Gewebe", um dann von hier, wahrscheinlich entsprechend der sinkenden Konzentration des Yatrens im Blut, wieder an die Blutbahn abgegeben und durch die Nieren ausgeschieden zu werden. Daß unter „Gewebe" auch hier der ganze Körper aus-

schließlich Blutbahn verstanden werden muß, und daß das Yatren, soweit es zur Ausscheidung gelangt, sich nicht etwa sofort in der Niere anhäuft, können wir aus der sonstigen Analogie mit dem Phenolsulfophthalein und der relativ sehr langen Anwesenheit der Oxychinolinsulfosäure in der Blutbahn schließen, wird im übrigen aber natürlich erst durch Tierversuche analog den vorstehenden *Bernheims* noch zu erweisen sein.

Faßt man den eigentlichen renalen Vorgang ins Auge, so muß man offenbar auch hier trennen in Speicherung und Excretion. Daß es sich nicht um eine reine Filtration handeln kann, beweist die Unbeeinflußbarkeit der Ausscheidung des Yatrens beim Wasser- und Euphyllinversuch. Besonders aber ist der Ausfall der Salyrganversuche nach dieser Richtung hin wichtig. Die Blutkurve zeigt dabei keinen steileren Verlauf, sondern im Gegenteil, es tritt eine deutliche Stauung zutage. Die Abwanderung des Yatrens in die Gewebe, mithin also auch in die Niere, erfolgt nicht nur vollkommen normal, sondern der erreichte Höchstgehalt im Gewebe ist fast doppelt so hoch wie gewöhnlich.

Offenbar handelt es sich auch hier — man vergleiche das beim Ph. und M.Z. über die Novasurolwirkung in den betreffenden Originalarbeiten Gesagte mit meinen Resultaten bei den Salyrganversuchen — um eine Excretionshemmung, bedingt durch die toxische Wirkung des Hg auf die Nierenepithelien.

Haben wir also nach dem eben Angeführten allen Grund, den Absonderungsvorgang durch die Nieren auch beim Yatren in Speicherung und Excretion zu trennen, so ist weiter die Frage zu prüfen, in welchem Abhängigkeitsverhältnis diese Faktoren von der Konzentration des Yatrens im Blute stehen. Da ist es nun sehr auffällig, und hierin erblicke ich, wie bereits öfter bemerkt, einen sehr wichtigen Unterschied gegenüber dem Ph. und M.Z., daß der Yatrennachweis im Blute erst zu der Zeit negativ wird, in der bereits bis auf $1^1/_2$ bis höchstens 3% alles, was überhaupt ausgeschieden wird, im Harn wieder zum Vorschein gekommen ist, so daß das Asymptotischwerden der additiven Urinkurven mit dem Negativwerden in der Blutbahn zeitlich zusammenfällt. Ja, nicht nur das letztere ist der Fall, wir können auch mit einiger Vorsicht sagen, je höher der Yatrenspiegel des Blutes ist, um so größere Yatrenmengen werden durch den Urin ausgeschieden, im Gegensatz zum Ph. und M.Z., bei denen sich nicht die geringsten Beziehungen zwischen Anwesenheit im Blute und Ausscheidung im Urin haben feststellen lassen. Dies gilt indes nur bei *intravenöser* Applikation des Yatrens. Der Intraglutäalversuch zeigt uns, daß die zwischen Yatrenspiegel des Blutes und der Ausscheidung im Urin bestehenden Beziehungen keineswegs ohne weiteres kausaler Natur sind, daß vielmehr auch weitgehende Unabhängigkeit voneinander

möglich ist. Alle Versuche stimmen dagegen in dem wichtigen Punkte überein, daß mit dem Normalwerden des Blutjodspiegels die Elimination des Yatrens im Urin praktisch beendet ist.

Es bliebe noch zu untersuchen, wodurch die so bedeutend längere Anwesenheit des Yatrens in der Blutbahn gegenüber Ph. und M.Z. erklärt werden könnte. Da scheint mir folgendes bemerkenswert zu sein: Phenolsulfophthalein reagiert basisch, Milchzucker neutral, Yatren aber ist ein schwach saurer kristalloider Körper von großer Diffusibilität. Die kolorimetrische Bestimmung mit Komparator ergibt nach einer Mitteilung der Behringwerke $p_H = 2{,}7$. Dieser Wert kann nur als angenähert gelten, da wegen der Eigenfarbe des Yatrens die kolorimetrische Bestimmung natürlich ungenau ist, genügt aber zur ungefähren Orientierung über den Aciditätsgrad der von mir verwandten Lösungen. An Hand von 18 Farbstoffen haben nun *Anneliese Wittgenstein* und *Hans Adolf Krebs*[9]) gefunden, daß die von ihnen untersuchten 7 basischen Farbstoffe bedeutend schneller — in 1—2 Stunden — aus der Blutbahn verschwunden waren als die 11 sauren Farbstoffe, die beträchtlich länger im Blut nachgewiesen werden konnten (5 Stunden bis zu 2 Monaten). Den Grund dafür sehen die genannten Autoren darin, daß die basischen Farbstoffe vom Körpereiweiß bedeutend besser absorbierbar seien als die sauren. Es liegt demnach also nahe, in der sauren Reaktion des Yatrens den Hauptfaktor für dessen längere Nachweisbarkeit im Blute gegenüber Ph. und M.Z. zu sehen; desgleichen ließen sich auch der im ganzen so viel flachere Verlauf der Blut- und Gewebskurve vom Yatren gegenüber denen der beiden anderen Stoffe dadurch erklären. *Wittgenstein* und *Krebs* sind der Auffassung, ein Gesetz gefunden zu haben, das Allgemeingültigkeit beansprucht. Sollte sich das bestätigen, so könnte man sich die Blut- und Gewebskurven beim Yatren als Resultante folgender Faktoren vorstellen:

1. Wären sie bedingt durch die Affinität der Oxychinolinsulfosäure gegenüber dem Gewebe, wobei vor allem die saure Reaktion verbunden mit der kristalloiden Beschaffenheit und großen Diffusibilität für die Beziehungen zwischen Blut und Gewebe maßgebend sein dürften.

2. Ist der Grad der Elimination durch die Nieren, wie ich ausführlich gezeigt zu haben glaube, von hervorragendstem Einfluß.

Zusammenfassung.

Es werden die Ausscheidungsverhältnisse des Yatrens im Blut und Urin nach Yatreninjektion entsprechend 154,5 mg Jod, unter verschiedenen Bedingungen an herz- und nierengesunden Menschen untersucht. Es wurden unter normalen Verhältnissen im Urin nach 15 Min. 43%, nach 4 Stunden 91%, nach 24 Stunden 92% wiedergefunden. Die Ausscheidung im Harn vollzieht sich nach sehr konstant arbeitenden

Gesetzen, sie wird durch Polyurie nicht verbessert, dagegen durch Trockenkost verschlechtert. Euphyllin verbessert auch nicht, trotz Polyurie, dagegen verschlechtert Salyrgan, wobei die Elimination in den Einzelurinportionen zeitlich sehr stark nach rückwärts verschoben erscheint. Durch intramuskuläre Injektion wird die Ausscheidung etwas verlängert, im Endergebnis aber nicht verschlechtert. Es zeigt sich eine erstaunliche Übereinstimmung der erhaltenen Kurven mit denen, die beim Phenolsulfophthalein und Milchzucker gewonnen worden sind. Eine bedeutendere Abweichung zeigt nur die Blutkurve, die flacher verläuft und erst negativ wird, wenn die Elimination durch die Nieren praktisch beendet ist. Auch die Ausscheidung des Yatrens ist ein histo-hämorenaler Vorgang. Ein gewisser Teil (geringer als beim Ph. und M.Z.) wandert zunächst in die Gewebe, wird dann entsprechend der sinkenden Yatrenmenge im Blut wieder vom Gewebe ans Blut abgegeben und durch die Nieren ausgeschieden. Im Gegensatz zum Ph. und M.Z. haben sich gewisse Beziehungen zwischen dem Gesamtgehalt des Blutes an Yatren und seiner Elimination im Urin eruieren lassen. Sie gehen vor allem dahin, daß immer dann, wenn der Blutjodspiegel zur Norm gesunken ist, auch das Yatren im Urin so gut wie ausgeschieden ist. Neben anderen Faktoren scheint der Hauptgrund für die bedeutend längere Anwesenheit des Yatrens in der Blutbahn gegenüber Ph. und M.Z. in der sauren Reaktion der Jodoxychinolinsulfosäure zu liegen, während Ph. basisch und M.Z. neutral reagieren.

Der eigentliche Absonderungsvorgang in den Nieren zerfällt, wie beim Ph. und M.Z. in Speicherung und Excretion.

Literatur.

[1]) *Bernheim* und *Hitosumatsu*, Histo-hämorenale Verteilungsstudien. I. Mitt. Phenolsulfophthalein. Zeitschr. f. klin. Med. **101**, 3. 1925. — [2]) *Bernheim* und *C. R. Schlayer*, Histo-hämorenale Verteilungsstudien. II. Mitt. Milchzucker. Zeitschr. f. klin. Med. **102**, 4/5. 1925. — [3]) *Herzberg, K.*, Bakteriologische und physiologisch-chemische Untersuchungen mit 0-Oxyjodsulfon-Benzolpyridin (Yatren). Ein Beitrag zur Reizkörpertherapie. Klin. Wochenschr. 1922, Nr. 37, S. 1830ff. — [4]) *Blum* und *R. Grützner*, Studien zur Physiologie der Schilddrüse. Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. **85**, 429ff. 1913; **91**, 393ff. 1914. — [5]) *Fellenberg*, Biochem. Zeitschr. **139**, 371. 1923; **142**, 246. 1923; **152**,116.1924.) — [6]) *Veil, W. H.*, und *A. Sturm*, Beiträge zur Kenntnis des Jodstoffwechsels. Dtsch. Arch. f. klin. Med. **147**, 3/4. 1925. — [7]) *Bernier, R.*, und *G. Péron*, Dosage précis de petites quantités d'iodures etc. Journ. de pharmacie et de chim. **3**, Reihe 7, S. 242. 1911; **4**, Reihe 7, S. 151. 1911. — [8]) *Litzner, St., E. Bernheim* und *C. R. Schlayer*, Studien über die Diurese beim Menschen. Zeitschr. f. klin. Med. **98**, H. 1/4. 1924. — [9]) *Wittgenstein, Anneliese*, und *Hans Adolf Krebs*, Über die Abwanderung intravenös eingeführter Farbstoffe aus dem Blutplasma. Klin. Wochenschr. **5**, Nr. 8. 1926.

Lebenslauf.

Geboren bin ich als Sohn des Kgl. Kreistierarztes *Oskar Jochmann* und seiner Ehefrau *Hedwig*, geb. *Maske*, zu Berlin am 1. VII. 1899. Am Domgymnasium in Kolberg, wohin meine Mutter nach dem 1904 erfolgten Tode meines Vaters gezogen war, genoß ich dann meine Gymnasialausbildung. Nach bestandenem Abiturientenexamen trat ich im Juni 1917 ins Heer ein und machte 1918 die Kämpfe an der Westfront als Funker mit.

Meine medizinischen Kenntnisse habe ich durchweg an der Universität zu Berlin erworben. Ich begann mit dem Studium Ende 1918 und machte im Juli 1920 das Physikum. Durch die schweren wirtschaftlichen Verhältnisse während der Inflationszeit wurde ich Ende 1922 und 1923 zu einer Unterbrechung meiner medizinischen Laufbahn genötigt, so daß ich erst Anfang 1924 mit dem Staatsexamen beginnen konnte. Nach im Juni 1924 vollständig bestandener Staatsprüfung verbrachte ich meine Medizinalpraktikantenzeit im Augustahospital (Innere Medizin), Krankenhaus am Friedrichshain (Chirurgie) und Rudolf-Virchow-Krankenhaus (Dermatologie) zu Berlin. Am 1. VII. 1925 erhielt ich die Approbation als Arzt. Ich habe dann zunächst $^1/_4$ Jahr vertreten und mich dann vom 1. X. 1925 bis zum 15. IV. ds. J. in der chemischen Abteilung des Rudolf-Virchow-Krankenhauses — Direktor: Herr Professor Dr. *Wohlgemuth* — ausschließlich mit den Aufgaben beschäftigt, die mir durch vorliegende Arbeit gegeben waren. Seit dem 16. IV. ds. J. bin ich in Beelitz-Heilstätten als Volontärarzt tätig.

---

422. 926. 1. 8.